

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1916

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Mlle Alice HARTMANN

Née à Montmorency, le 10 mai 1873.

*Travail des Laboratoires de la Fondation Rockefeller
à Compiègne (Mission CARREL).*

AU SUJET DE CERTAINES LOIS

DE LA

CICATRISATION DES PLAIES

Président : M. CHAUFFARD; Professeur.

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1916

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

	PROFESSEURS .	MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale		WEISS
Chimie organique et Chimie générale		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales		ACHARD
Pathologie médicale		{ WIDAL
		{ TEISSIER
Pathologie chirurgicale		LEJARS
Anatomie pathologique		PIERRE MARIE
Histologie		PRENANT
Opérations et appareils		AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale		POUCHET
Thérapeutique		N.
Hygiène		CHANTEMESSE
Médecine légale		N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée		ROGER
		{ DEBOVE
Clinique médicale		{ LANDOUZY
		{ GILBERT
		{ CHAUFFARD
		{ HUTINEL
Maladies des enfants		GILBERT BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEJERINE
Clinique des maladies du système nerveux		PIERRE DELBET
		{ QUENU
Clinique chirurgicale		{ HARTMANN
		{ N.
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires		LEGUEU
		BAR
Clinique d'accouchements		COUVELAIRE
		{ RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance		MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

L'étude sur le processus de la cicatrisation des plaies qui fait l'objet du présent travail ne représente qu'une partie des expérimentations auxquelles il m'a été donné de participer pendant mon court séjour à la Mission Carrel.

En quelques mois, j'ai l'impression d'avoir acquis dans les laboratoires de Compiègne, non seulement tout un ensemble de connaissances nouvelles, mais surtout des habitudes d'esprit qui ont transformé ma manière d'envisager les études médicales.

A deux de mes Maîtres, M. le professeur Chauffard et M. le docteur Tuffier, je dois cette période de travail. C'est dans le service du second que j'ai eu la bonne fortune de rencontrer M. le docteur Carrel. C'est grâce à la bienveillance du premier que j'ai pu temporairement abandonner mon service des Hôpitaux pour recueillir les éléments de cette thèse.

Je tiens à leur en manifester ici toute ma reconnaissance, car ils m'ont donné l'occasion d'appliquer à une étude particulière les données précises que je devais à leur enseignement hospitalier.

INTRODUCTION

Dès 1908, le docteur Carrel s'était préoccupé de la question de la cicatrisation des plaies et il écrivait alors : « Depuis les découvertes de Pasteur et de Lister le pouvoir de régénération des tissus n'est plus inhibé par l'infection et les plaies chirurgicales peuvent se réunir en quelques jours (1). Les rêves les plus ambitieux des chirurgiens de l'époque pré-listérienne ont été réalisés. Toutefois, nous n'avons pas le droit de croire que le traitement des plaies a atteint sa perfection ultime. Nous devons chercher à pousser plus loin nos investigations. Dans le traitement des plaies, nous nous contentons de protéger les tissus contre l'infection et nous laissons à la nature le soin de la cicatrisation. Ne serait-il pas possible d'agir sur le processus de réparation des tissus et de l'activer? »

« Il est vrai que le pouvoir de régénération que possèdent les tissus échappe à nos méthodes de recherches,

(1) A. CARREL. The treatment of wounds. *J. Am. M. Ass.*, Chicago, 1910.

mais le processus physico-chimique qui dirige et coordonne ce pouvoir en vue de la réparation morphologique peut entrer dans notre champ d'expérience ».

Ces recherches que le docteur Carrel entreprit sur des plaies expérimentales faites à des chiens et maintenues stériles, lui révélèrent la succession des périodes d'immobilité de la plaie, puis de contraction* dès l'apparition de tissu granuleux, puis d'épidermisation. Enfin il reconnut, dès la disparition du tissu granuleux, c'est-à-dire à la fermeture totale de la plaie, une période d'expansion de la cicatrice.

Au cours de ces expériences, le Dr Carrel constata que la vitesse de cicatrisation est sensiblement proportionnelle à la dimension de la plaie, et non influencée par l'âge de la plaie.

En 1916, Kate C. Spain et Leo Lœb publièrent (1) une série d'expériences faites sur des cobayes et constatarent les mêmes lois de la cicatrisation que le Dr Carrel avait reconnues quelques années auparavant sur des chiens.

La loi de la régénération des tissus chez les Salamandres, énoncée déjà par Spallanzani en 1787 s'est donc trouvée vérifiée chez les mammifères (2).

En France, le mécanisme de la cicatrisation des plaies, en ce qui concerne sa vitesse et le rôle joué par la contraction et l'épidermisation, n'a été observé que

(1) Analyse quantitative de l'influence de la dimension de la perte de substance dans la cicatrisation d'une plaie épidermique chez le cobaye. *Journal of experimental Medicine*, 1^{er} janvier 1916.

(2) SPALLANZANI. *Expériences pour servir à l'histoire de la génération des animaux et des plantes*. 1787.

cliniquement, d'une manière trop imprécise pour servir de base à un travail de recherches. Il était donc nécessaire de trouver une méthode d'étude pour connaître d'une façon exacte les lois qui régissent le processus de réparation des plaies.

MÉTHODE D'ÉTUDE

Les expériences qui vont suivre ont été faites à Compiègne dans les laboratoires de la Fondation Rockefeller et à l'Hôpital temporaire n° 21 qui leur est annexé.

Elles ont eu pour but d'établir une technique grâce à laquelle il serait possible d'évaluer d'une façon précise la surface d'une plaie, ce qui permettrait :

a) De chercher les rapports entre les dimensions d'une plaie, son âge et sa rapidité de cicatrisation.

b) De chercher dans quelle mesure l'infection de la plaie influe sur la réparation.

c) De déterminer l'importance relative des processus de contraction et d'épidermisation, c'est-à-dire la part attribuable à la réparation conjonctive et celle due à la réparation épithéliale.

d) Enfin de chercher si la courbe représentative de la cicatrisation a une allure géométrique.

Voici comment furent faites ces expériences.

Sur la paroi abdominale antérieure ou thoracique de cobayes ou de chats on fit des plaies superficielles en réséquant un fragment de peau de forme géométrique. On choisit des animaux à peau noire afin que les bords

des cicatrices soient nettement visibles. Pour les animaux à peau blanche on fit un tatouage à l'encre de Chine des bords de la plaie ce qui permettait de suivre les progrès du liseré épithélial en le séparant artificiellement du bord primitif de la plaie, avec lequel il se serait confondu. On put ainsi différencier chez tous les animaux le rôle de la contraction et celui de l'épidermisation.

On se servit de cobayes de préférence aux chats et aux chiens pour faire ces expériences, car leur paroi abdominale est généralement adhérente au plan aponévrotique. Celle du chat ou du chien ayant des connexions plus lâches avec l'aponévrose, il survient facilement des erreurs dans la mensuration si l'animal n'est pas replacé dans une position identique chaque fois qu'on relève la dimension de sa plaie.

Ces plaies expérimentales étaient pratiquées sur des animaux anesthésiés à l'éther. Un pansement sec aseptique était maintenu en place par un bandage de corps en forme de sarreau muni d'ouvertures dans lesquelles on passait les membres supérieurs et la tête, et fermé dans le dos par un surjet rapide, fait sur l'animal. Si les plaies s'infectaient, on les soignait ultérieurement d'une manière antiseptique.

Quand les observations furent faites sur des blessés on choisit de préférence des hommes maintenus couchés et dont les plaies étaient en surface. Enfin l'étude des cicatrices ne put se faire que sur celles dont le contour se détachait nettement.

La première question qui se posait pour permettre

OBSERVATION VI. — Blessé n° 221.



Reproduction grandeur nature des calques pris de quatre en quatre jours sur une petite plaie dont la courbe est donnée page 17.

d'étudier la marche de la cicatrisation de ces plaies était la mesure précise de leur superficie.

La méthode employée comprend deux phases :

La première consiste à relever d'une façon aussi exacte que possible le contour de la plaie. Pour cela, après avoir asséché la surface granuleuse, à l'aide d'une compresse aseptique, on applique contre elle une feuille de cellophane très mince stérilisée. En passant un tampon sec sur la cellophane on obtient une adhérence parfaite à la surface de la plaie dont le contour devient très facilement visible. On sent même le rebord épithélial sous la pointe du crayon gras (crayon pour écrire sur le verre) avec lequel on le suit pour le décalquer.

Le tracé du crayon correspond donc à la ligne de démarcation située à l'union de la surface granuleuse et du liseré épithélial. Ce dessin est alors décalqué de nouveau sur une feuille de papier blanc ordinaire, et tracé à l'encre. C'est celui qui sert à la mensuration.

La deuxième phase consiste, à l'aide d'un planimètre (1) (système Amsler ou autre) à évaluer en centimètres carrés la surface S de la région cruentée. En outre, il est également intéressant de connaître les variations de la surface déjà cicatrisée $S + C$ entourant la région granuleuse. Dans tous les cas où la ligne de démarcation entre cette cicatrice et la peau est nettement visible on fait également le calque de ce contour.

Nous voilà donc en possession de la surface $S + C$

(1) Le planimètre est un appareil intégrateur qui évalue automatiquement l'aire d'une surface quelconque en centimètres carrés. Le résultat s'obtient directement par simple lecture sur un tambour gradué.

totale de la plaie et de la cicatrice et de la surface S de la plaie seule.

La vitesse journalière de cicatrisation V s'obtient en divisant la différence entre deux surfaces mesurées consécutivement, par le nombre de jours qui s'est écoulé entre les deux observations. Le rapport de la surface totale à la quantité cicatrisée dans l'unité de temps est égal à $\frac{S}{V}$.

Les valeurs successives de S et de V permettent d'établir une courbe obtenue en portant les surfaces (en cm^2) en ordonnées et les temps (en jours) en abscisses.

Le tracé représentant les variations de la surface du tissu cicatriciel qui entoure la plaie est dessiné au-dessus de la courbe de la surface de la plaie. La distance entre les deux courbes représente, en centimètres carrés, la surface du tissu cicatriciel.

Grâce à cette technique on peut suivre les rapports existant entre la dimension d'une plaie et les divers facteurs qui peuvent influencer sur sa vitesse de cicatrisation, ainsi que la part respective de la contraction et de l'épidermisation dans le processus de réparation des plaies en surface,

RÉGULARITÉ DE LA MARCHE DE LA CICATRISATION

La régularité dans la marche de la cicatrisation dépend dans une très grande mesure de la stérilité de la plaie. Les plaies dont on a suivi méthodiquement les progrès ont été, chaque jour, examinées au point de vue bactériologique. Quand les frottis, faits avec les sécrétions recueillies en divers points de la plaie, fixés à la flamme et colorés à la thionine phéniquée, montraient des microbes sous le microscope, la plaie était traitée par un antiseptique, soit par l'hypochlorite de soude (liqueur de Dakin) humectée deux à trois fois par jour, soit par la chloramine (paratoluène sodium sulfochloramine).

Afin de maintenir l'asepsie de la plaie il était indispensable de veiller au bon état de la peau environnante et de faire, à intervalles plus ou moins rapprochés, un nettoyage mécanique de toute la région. On employait dans ce but l'oléate de soude neutre, stérile, permettant un savonnage onctueux, non irritant et non traumatisant.

Dès que les examens microscopiques ne montraient plus de microbes ou ne révélaient qu'un microbe par 10

ou 20 champs on employait un antiseptique à titre plus faible, ou plus rarement renouvelé, mais suffisant pour maintenir la plaie pratiquement stérile.

Cependant quelques-unes des plaies stériles s'infectèrent au cours de l'observation, à la suite d'essais de divers topiques. Chaque fois on nota que le processus de réparation se ralentissait ou s'interrompait. La mensuration des plaies se faisant à intervalles réguliers tous les quatre jours, on put nettement constater que, tant que la plaie reste stérile, la courbe de cicatrisation est régulière. Les courtes périodes d'infection légère n'altèrent pas son allure. Mais dès que la plaie s'infecte d'une façon notable, la courbe devient horizontale ou même s'infléchit en remontant, traduisant ainsi l'arrêt ou la rétrocession de la cicatrisation.

Il fallut donc reconnaître que loin de nuire à l'épithélialisation, la désinfection, chimique et mécanique, de la plaie était une nécessité chaque fois qu'il y avait lieu d'assurer la stérilité de la plaie, puis de maintenir son aseptie.

Les courbes que nous reproduisons ici exprimeront mieux que des chiffres les résultats obtenus.

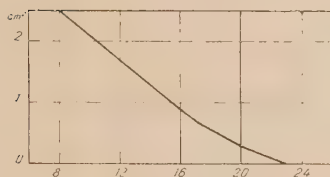
Celles des observations I, II, III, IV sont des courbes de plaies expérimentales faites aseptiquement sur des cobayes et se cicatrisant normalement.

Les courbes des observations V, VI, VII, VIII sont celles de plaies stériles ou très légèrement infectées se cicatrisant normalement chez des blessés.

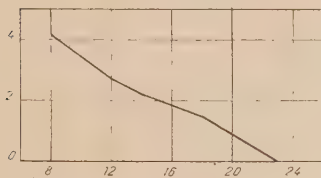
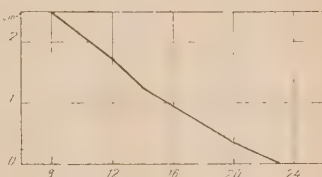
Les courbes des observations IX, X, XI et XII sont celles de plaies s'étant infectées au cours du pansement.

En observant attentivement ces courbes on peut se rendre compte que la vitesse de cicatrisation augmente

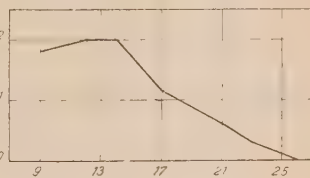
OBS. I. — Cobaye N° 116



OBS. II. — Cobaye N° 83



OBS. III. — Cobaye N° 115

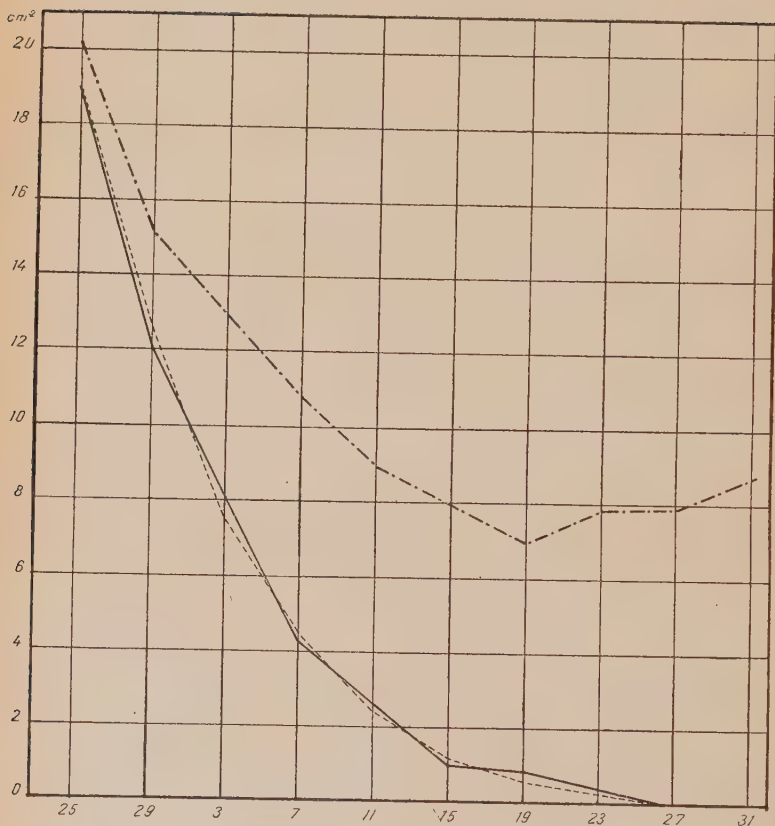


OBS. IV. — Cobaye N° 118

subitement si la plaie, infectée à un moment donné, est de nouveau stérilisée.

Il semble qu'après une période d'inactivité un mécanisme automatique accélère l'épithélialisation comme si la plaie cherchait à rattraper le temps perdu.

OBSERVATION V. — Blessé n° 519.

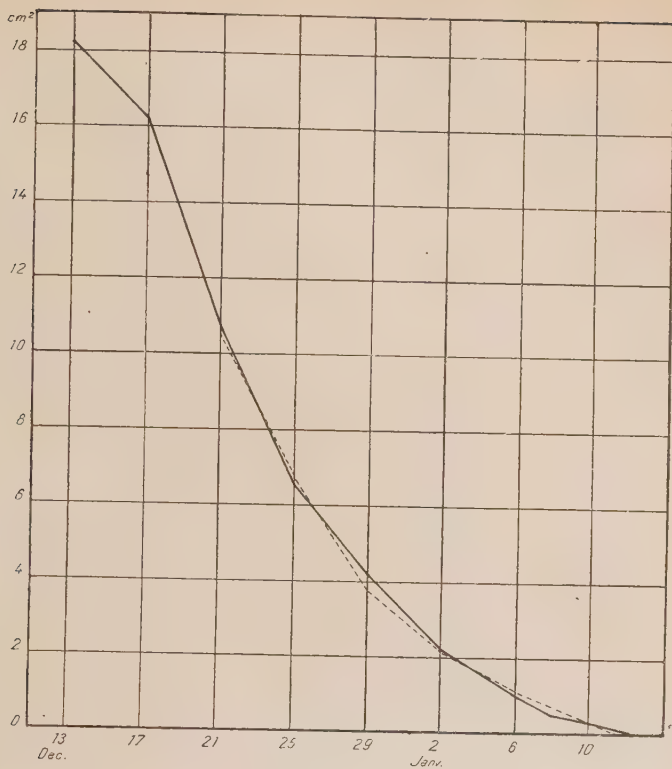


Le tracé supérieur, en points et tirets, représente la surface de la cicatrice S + C, en centimètres carrés (c'est-à-dire la zone du tissu granuleux et la zone de tissu cicatriciel qui l'entoure) décalquée sur le blessé et mesurée au planimètre.

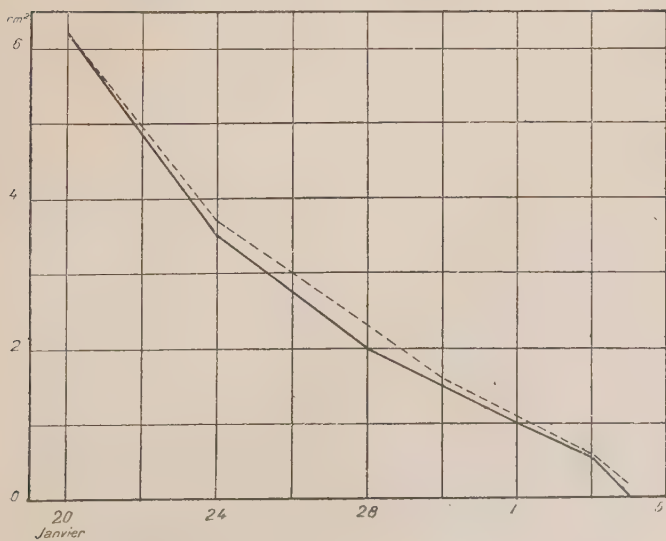
Le tracé plein représente la surface du tissu granuleux S, également décalquée sur le blessé et mesurée au planimètre.

L'explication de la courbe pointillée sera donnée plus loin.

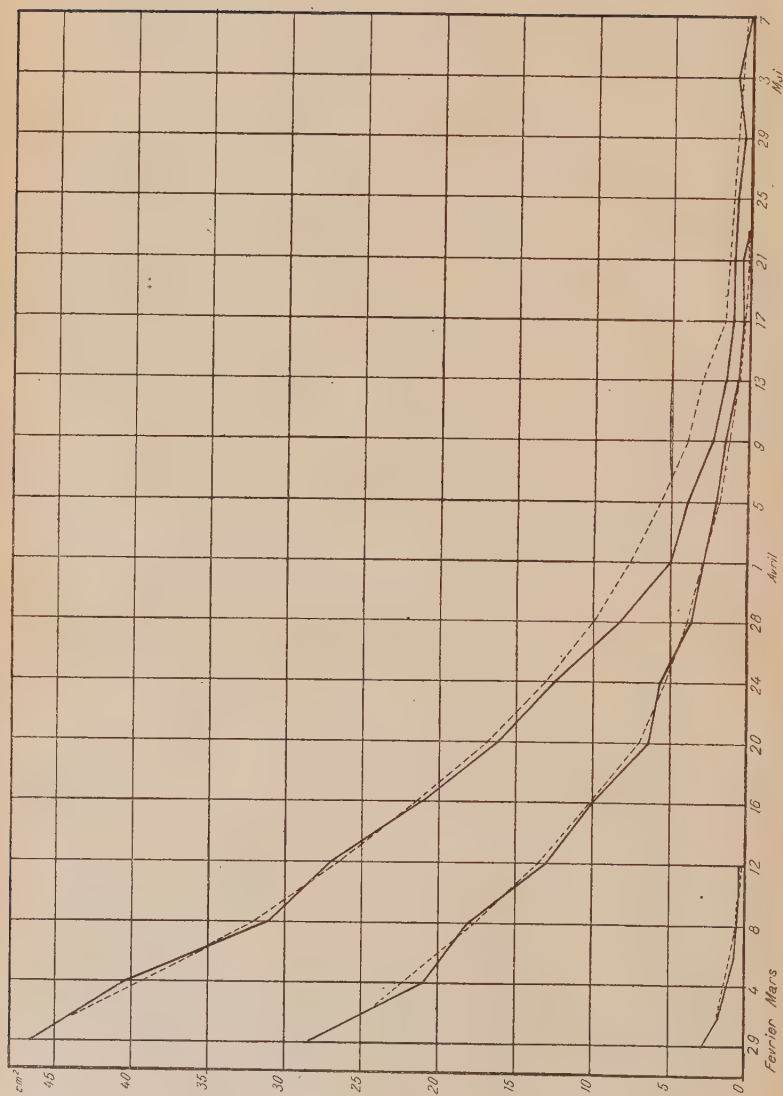
OBSERVATION VI. — Blessé n° 221.



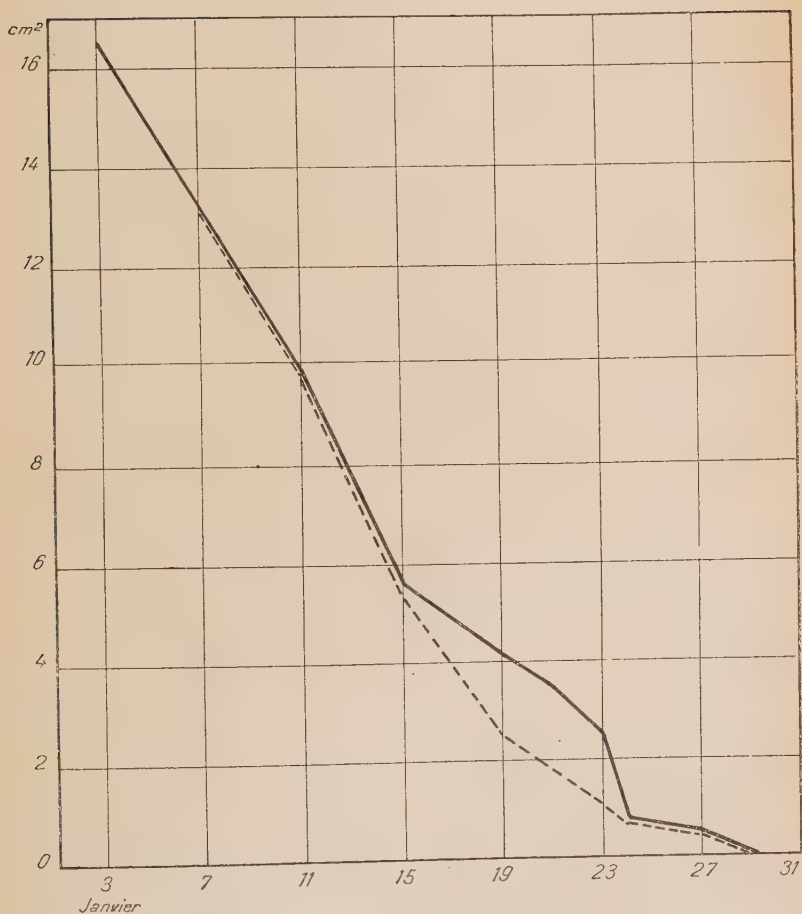
OBSERVATION VII. — Blessé n° 354.



OBSERVATION VIII. — Blessé n° 408.



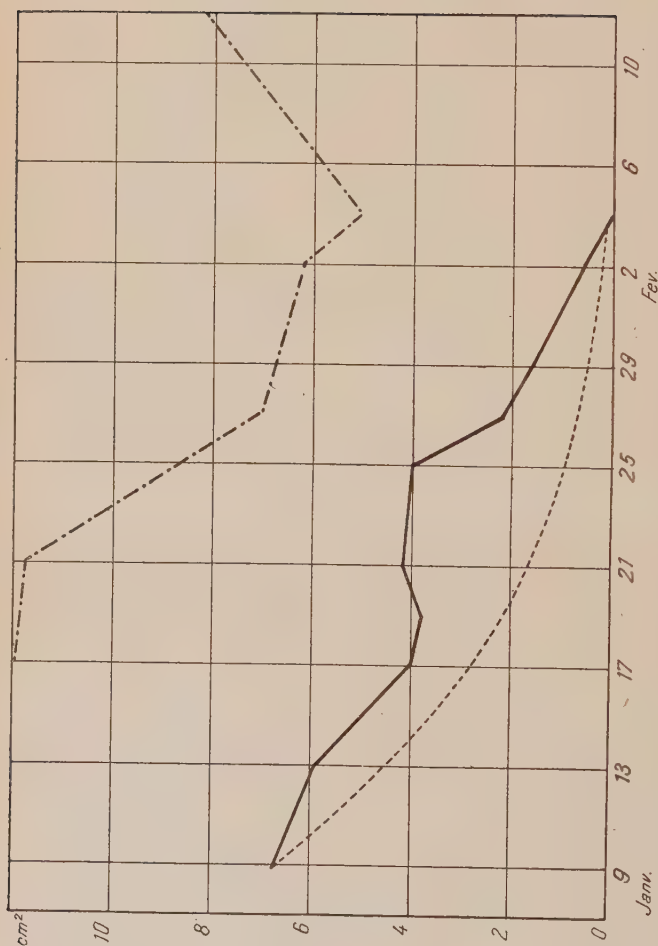
OBSERVATION IX. — Blessé n° 289.



Plaie de la jambe par éclat d'obus — stérile du 3 au 15 janvier, s'infectant légèrement du 15 au 19 janvier; stérilisée à nouveau à partir du 23 janvier.

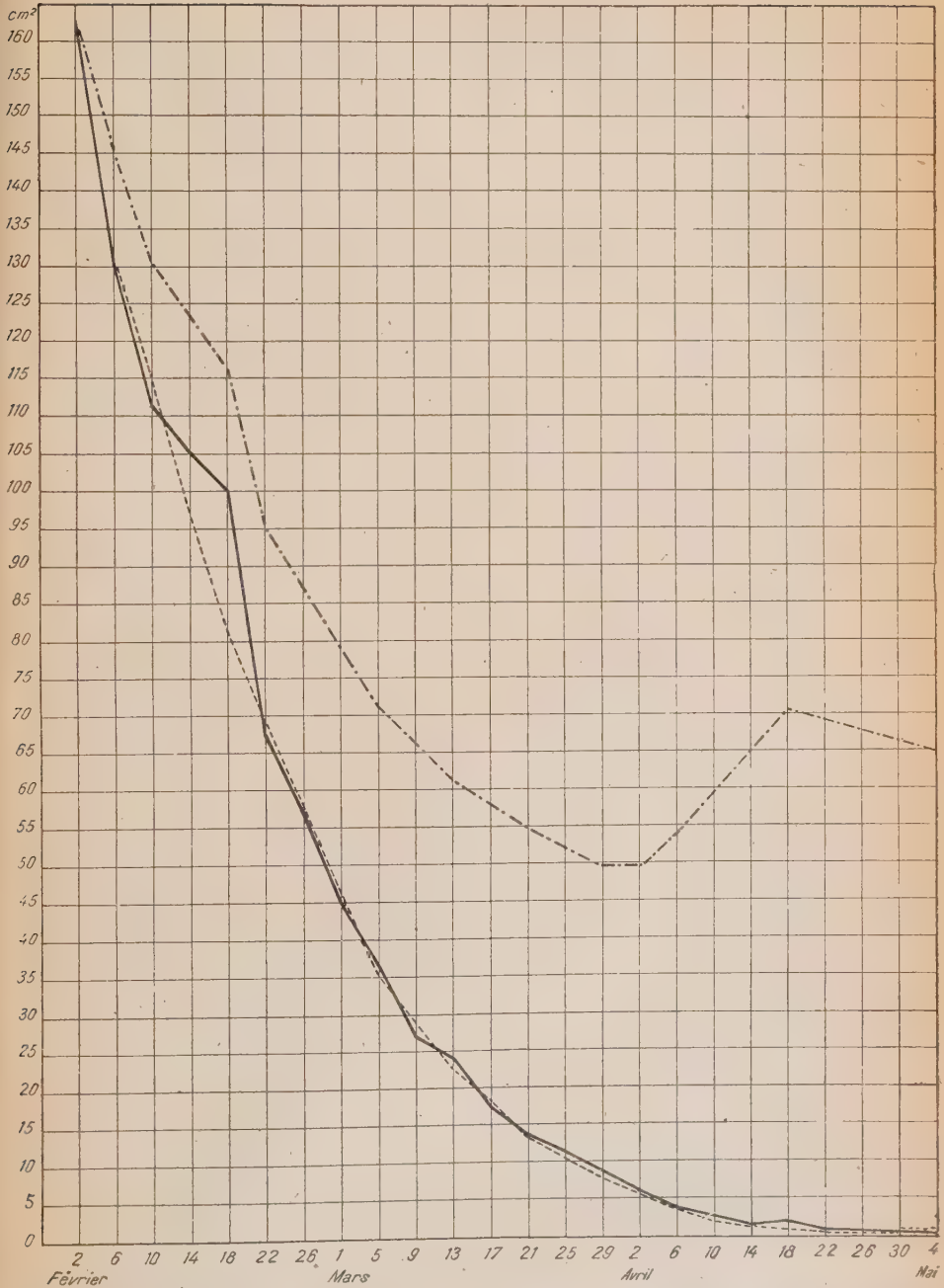
On constate que la période de légère infection s'étendant du 15 au 23 janvier est marquée par un arrêt presque complet de la cicatrisation.

OBSERVATION X. — Blessé n° 290.



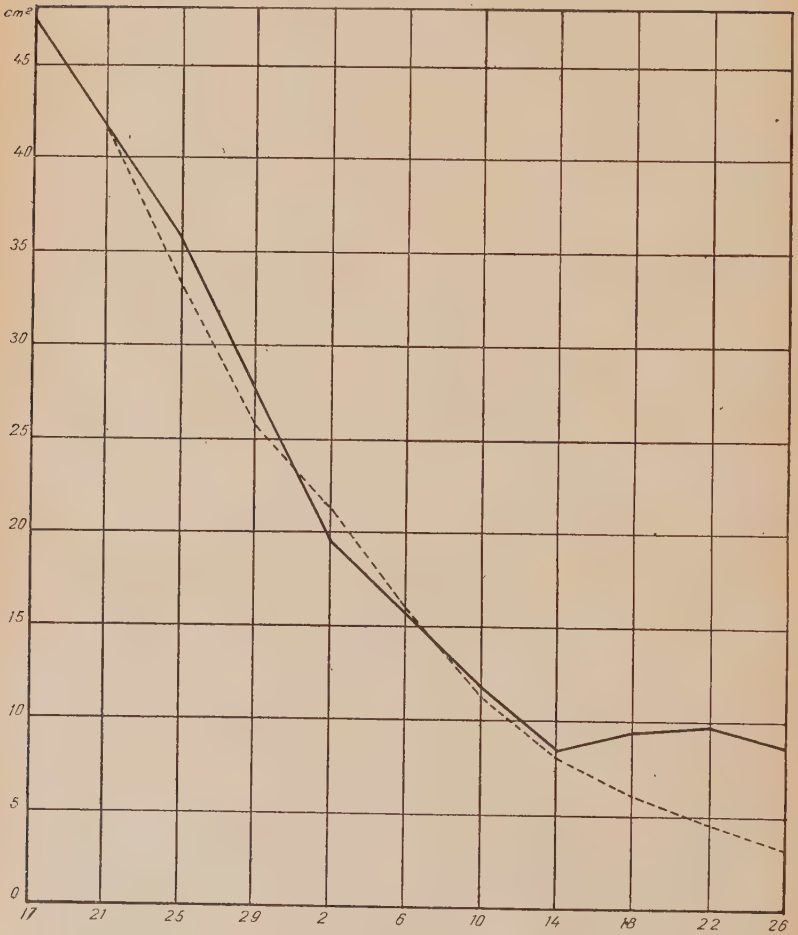
Plaque de l'avant-bras avec fracture des deux os, stérile du 9 au 17 janvier. A cette date apparaissent quelque 3 à 4 microbes par champ, nombre qui atteint 50 par champ au bout de 3 jours et la plaie infectée reste stationnaire jusqu'au 25 janvier. A cette date la plaie est stérilisée et le processus de cicatrisation recommence à agir.

OBSERVATION XI. — Blessé n° 360.



Large plaie de la paroi abdominale qui s'est infectée le 10 février. La vitesse de cicatrisation se ralentit du 10^e au 18 février. A ce moment la plaie est désinfectée et la vitesse de cicatrisation s'accroît.

OBSERVATION XII. — Blessé n° 266.



Large plaie de la face postérieure de l'extrémité inférieure du bras gauche avec fracture de l'humérus. La plaie, stérile se cicatrisait normalement quand il se produisit brusquement une légère infection le 14 janvier. La cicatrisation s'interrompit, puis rétrocéda et la plaie s'agrandit de 13 millimètres carrés en huit jours.

ÉTUDE

DE LA RAPIDITÉ DE LA CICATRISATION

Les expériences faites sur des chiens en 1908 par le Dr Carrel à l'Institut Rockefeller, au sujet de la rapidité de la cicatrisation, l'avaient amené à conclure que la vitesse de cicatrisation est proportionnelle à la surface de la plaie.

Dans toutes les expériences qui ont été faites à l'Hôpital 21 sur des blessés, on a également constaté que la cicatrisation s'est montrée plus active au début qu'à la fin de la période de réparation.

Dans la première partie de la courbe représentative de la cicatrisation normale d'une plaie le tracé s'abaisse rapidement, puis l'inclinaison diminue (la vitesse se ralentit) et finalement la ligne tend vers l'horizontale.

Il y a longtemps que cette activité de la première période de la cicatrisation avait frappé les observateurs. Elle était généralement attribuée à « l'âge » de la plaie.

Dans les expériences qu'il fit en 1908 le Dr Carrel avait observé que pendant la première période de con-

traction une plaie de 60 à 70 millimètres de large diminuait de 9 à 10 millimètres en 24 heures. Quand la plaie n'avait plus que 20 millimètres de large, la rapidité de cicatrisation diminuait d'une manière notable et elle devenait finalement très faible quand les bords de la plaie n'étaient plus qu'à 10 ou 12 millimètres l'un de l'autre.

Dans les expériences récentes faites à Compiègne on étudia les variations non pas d'une des dimensions de chaque plaie, mais de sa surface totale. On reconnut que la valeur absolue de la vitesse de cicatrisation (c'est-à-dire la quantité cicatrisée par unité de temps) dépend principalement de la dimension de la plaie. Des plaies de 120 à 150 cm² diminuent de 4 à 8 cm² en 24 heures tandis que la diminution moyenne d'une plaie de 10 à 20 cm² dans le même délai n'est que de 1 à 2 cm² par jour.

Dans l'observation XI, blessé n° 360, la plaie a suivi cette loi. Pour une surface de 129 cm²,4 la vitesse de cicatrisation est de 8,2. Pour une surface de 1 cm² la vitesse n'est plus que de 0,20. Il est donc évident que la vitesse de cicatrisation est fonction de l'étendue de la plaie.

Toutefois la vitesse de cicatrisation n'est pas absolument proportionnelle à la surface. Par exemple, dans l'observation XI l'aire qui, le 6 février est de 129 cm²,4 est réduite à 1 cm² le 22 avril.

Si l'équation $\frac{S}{S'} = \frac{V}{V'}$ représentait le rapport entre la diminution de la surface et le ralentissement de la vitesse

de cicatrisation la vitesse V' serait $V' = \frac{VS'}{S'}$ et sa valeur dans l'observation XI serait le 22 avril $V' = 0,06$.

Or, on avait constaté que la vitesse de cicatrisation de cette plaie, quand elle était de 1 cm² s'était ralentie seulement à 0,20 au lieu de 0,06. Des résultats semblables ayant été observés dans de nombreuses autres expériences, on peut conclure que la **vitesse de cicatrisation diminue en même temps que la surface, mais moins vite qu'elle.**

D'autre part si on compare les chiffres représentant la vitesse et la surface, on constate que le rapport de la quantité cicatrisée par jour à la surface totale $\frac{V}{S}$ va en augmentant. Dans l'observation V, blessé n° 221, ce rapport fut successivement

$\frac{1}{29}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{15}$	$\frac{1}{17}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$
----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------------	---------------

de la surface.

On constate ainsi que le rapport de la surface à la vitesse de cicatrisation est toujours plus grand pour les petites que pour les grandes plaies. S'il n'en était pas ainsi la cicatrisation serait extrêmement lente ; les plaies ne se cicatriseraient pas.

Comme nous l'avons déjà rappelé, la diminution de la vitesse de cicatrisation était généralement attribuée à l'âge de la plaie, à ce que la plaie vieillissait. En réalité, le phénomène ne dépend que de la réduction de la surface à cicatriser. Le Dr Carrel avait montré en 1908 que, pendant des périodes égales, les grandes plaies se cicatrisaient plus rapidement que les petites,

d'après les distances successives mesurées entre les bords opposés des plaies.

Dans les observations actuelles, faites sur les blessés ou sur des cobayes, on put comparer la vitesse de cicatrisation de plaies d'égale surface et d'âge différent.

Le tableau ci-dessous montre que de petites plaies de 2 centimètres carrés de surface se cicatrisent complètement en 8 à 10 jours et qu'aucun rapport ne semble exister entre leur ancienneté et leur vitesse de cicatrisation.

N ^o	AGE DE LA PLAIE	SURFACE DE LA PLAIE	DATE DE LA CICATRISATION TOTALE
Blessé N ^o 290	42 jours	2 cm ² 2	8 ^e jour
— 354	7 mois	2 — 2	8 ^e —
— 256	2 mois	2 — 2	9 ^e —
— 330	13 jours	2 — 1	8 ^e —
— 217	2 mois	2 — 2	10 ^e —
— 221	5 mois	2 — 2	8 ^e —

Les observations relevées sur les cobayes donnent le même résultat.

Cobaye 83	7 jours	1 cm ² 1	8 ^e jour
— 56	5 —	1 — 1	6 ^e —
— 60	11 —	1 — 1	4 ^e —
— 84	11 —	1 — 1	5 ^e —

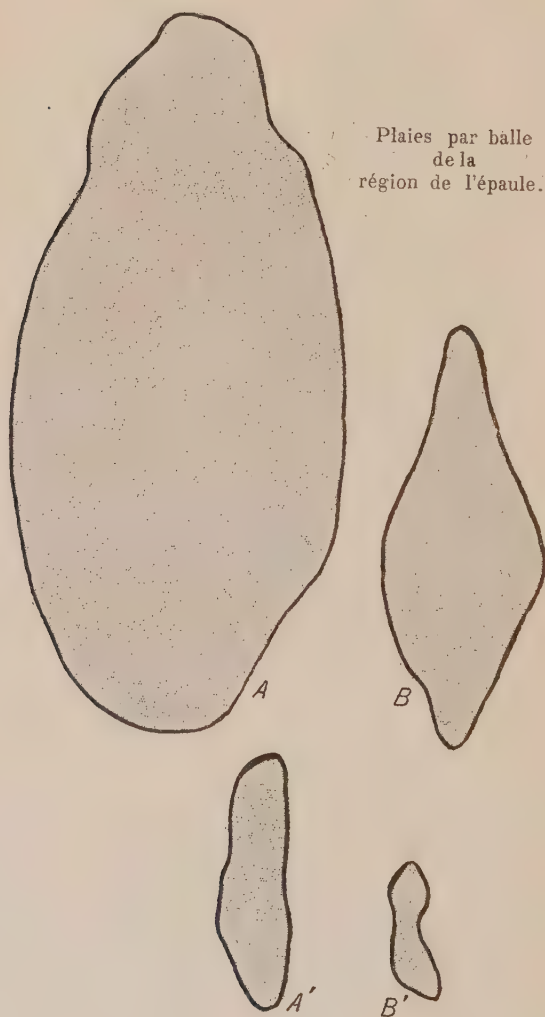
Du moment que des plaies de même étendue mais d'âges différents se cicatrisent avec une rapidité variable mais indépendante de leur ancienneté, le ralentissement

OBSERVATION X. — Blessé n° 290.



9 Janvier.	{ Plaie A. — S = 32 cm ² 5	S — S' = 25 cm ² 8
	{ Plaie B. — S' = 6 cm ² 7	
2 Février.	{ Plaie A'. — S = 2 cm ² 3	S — S' = 1 cm ² 7
	{ Plaie B'. — S' = 0 cm ² 6	

OBSERVATION XIII. — Blessé n° 581.



27 Juillet.	{	Plaie A. — $S = 25 \text{ cm}^2$	3	$S - S' = 15 \text{ cm}^2$	3
	{	Plaie B. — $S' = 10 \text{ cm}^2$			
20 Août.	{	Plaie A'. — $S = 2 \text{ cm}^2$	1	$S - S' = 0 \text{ cm}^2$	1
	{	Plaie B'. — $S' = 2 \text{ cm}^2$			

qu'on observe dans la cicatrisation des plaies est donc bien probablement le résultat de la diminution de l'étendue de la plaie.

Pour compléter la démonstration de ce fait, nous avons observé la manière dont se comportaient des plaies de même date mais de dimensions différentes. L'observation VIII (blessé n° 408) montre d'une façon frappante les vitesses diverses avec lesquelles 3 plaies de surfaces différentes, stériles, se sont cicatrisées.

Dans ses expériences, le Dr Carrel avait remarqué que, si on faisait à la fois deux plaies à un chien, la plus grande se cicatrisait le plus vite. De même dans les plaies de forme trapézoïdale, la réduction du plus petit côté se faisait plus lentement que celle du grand côté. Il s'en suivait qu'au bout de quelques jours une plaie trapézoïdale tendait à devenir rectangulaire, circulaire ou ovale.

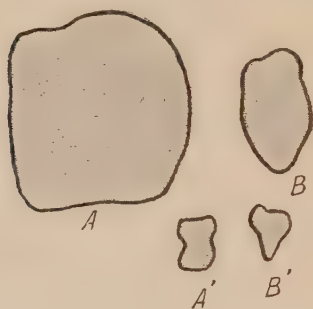
On vérifia les mêmes résultats sur les plaies humaines. L'étude des calques des observations X, XIII et XIV montre que des plaies de taille inégale ont tendance, au cours de la cicatrisation à s'égaliser. Ainsi dans l'observation 10, blessé n° 290 une plaie de $32\text{ cm}^2 5$ et une de $6\text{ cm}^2 7$, c'est-à-dire différant de $25\text{ cm}^2 8$ de surface s'égalisent à $1\text{ cm}^2 7$ près au bout de 25 jours.

Dans l'observation XIV (Chat n° 107) une plaie de $5\text{ cm}^2 6$ et une autre de $1\text{ cm}^2 2$ se trouvent l'une et l'autre réduites, au bout de 17 jours à une surface de $0\text{ cm}^2 3$. Il est évident que le ralentissement de la vitesse de cicatrisation est dû à la diminution progressive des

plaies et non à leur différence d'âge, puisque les deux plaies dataient du même jour dans tous ces cas.

OBSERVATION XIV. — Chat n° 107.

Plaie de la paroi abdominale.



1 ^{re} Février.	{	Plaie A. — $S' = 5 \text{ cm}^2 6$	$S - S'' = 4 \text{ cm}^2 4$
	{	Plaie B. — $S'' = 1 \text{ cm}^2$	
18 Février.	{	Plaie A'. — $S = 0 \text{ cm}^2$	$S - S'' = 0 \text{ cm}^2 1$
	{	Plaie B'. — $S' = 0 \text{ cm}^2 3$	

L'étude précise des plaies grâce à la technique que nous avons exposée plus haut permet en outre de se rendre compte d'une manière très nette du rôle relatif de l'épithélialisation et de la contraction dans le phénomène de la cicatrisation.

Valeur relative de la contraction et de l'épidermisation au cours de la cicatrisation d'une plaie.

Pour aborder cette étude il importait de connaître non seulement la surface de la plaie mais aussi celle de la cicatrice. Les surfaces des calques sur cellophane suivant les bords extérieurs de la surface granuleuse et du tissu cicatriciel furent mesurées au planimètre.

Les courbes représentant, la supérieure, l'aire de la cicatrice et de la plaie réunies; l'inférieure, l'aire de la surface granuleuse seule, sont séparées par un espace représentant en centimètres carrés la surface du tissu cicatriciel entourant la plaie à une date donnée.

De cette manière on put connaître chaque jour la valeur à la fois de l'épidermisation et de la contraction. En effet, si les courbes restent parallèles, c'est que les deux processus s'associent pour réduire la surface S. Si le tracé $S + C$ tend à devenir horizontal tandis que celui S de la plaie continue à descendre c'est évidemment que la réduction de la plaie est due à la progression des cellules épithéliales sur le tissu granuleux; le tissu de la cicatrice a gagné du terrain et augmenté de

surface. Enfin, si $S + C$ grandit, le tracé, en remontant révèle que la contraction est non seulement arrêtée mais remplacée par un relâchement du tissu cicatriciel.

Dans les expériences faites sur des chiens à l'Institut Rockefeller, le Dr Carrel avait noté que la période de contraction débutait deux à cinq jours après la résection d'un volet épidermique. Pendant cette première période où la plaie ne changeait pas de dimension, la courbe avait par conséquent un tracé horizontal. L'apparition de tissu granuleux à la surface de la plaie marquait le début de la contraction. Le tracé s'infléchissait alors en descendant brusquement et la période de réparation commençait.

Dans les observations faites sur des blessés d'âge différent, les mensurations prouvent que la contraction est presque toujours associée à l'épithélialisation.

Des erreurs peuvent se glisser dans ces expériences provenant du manque de netteté du contour du tissu cicatriciel; aussi fut-il indispensable de sélectionner pour cette étude des plaies dont les mensurations pouvaient se faire avec une assez grande exactitude.

OBSERVATION XVI. — Blessé n° 361.

Plaie par éclat d'obus de la région thoracique postérieure :

Date.	Févr.							Mai		Avr.	
	2	6	10	14	18	22	26	1	17	2	
S	40	40	29,3	24	16	11	7,4	5	0		
$S + C$	42				22,5	20,5	15,5	15,6	16	21	

OBSERVATION XVII. — Blessé n° 256.

Plaie de la jambe par éclat d'obus :

Date. . .	Janv.							Fév.			
	11	15	19	23	25	28	31	4	8	12	15
S	12,7	7,5	6,5	4,4	3,2	2,7	1,7	1	0,6	0,2	0
S+C.	39	32,5	32,6	23,5			19,8	19	15,8	16,3	

OBSERVATION XVIII. — Blessé n° 263.

Plaie de l'avant bras avec fracture du cubitus :

Date.	Nov.		Déc.		Janv.			Fév.			
	19	28	6	14	26	7	19	31	8	16	18
S	118,5	89,6	62,1	39,7	23	14,8	10	5,2	2,6	0,4	0
S+C.				90			38,5		30		41

OBSERVATION XIX. — Blessé n° 269.

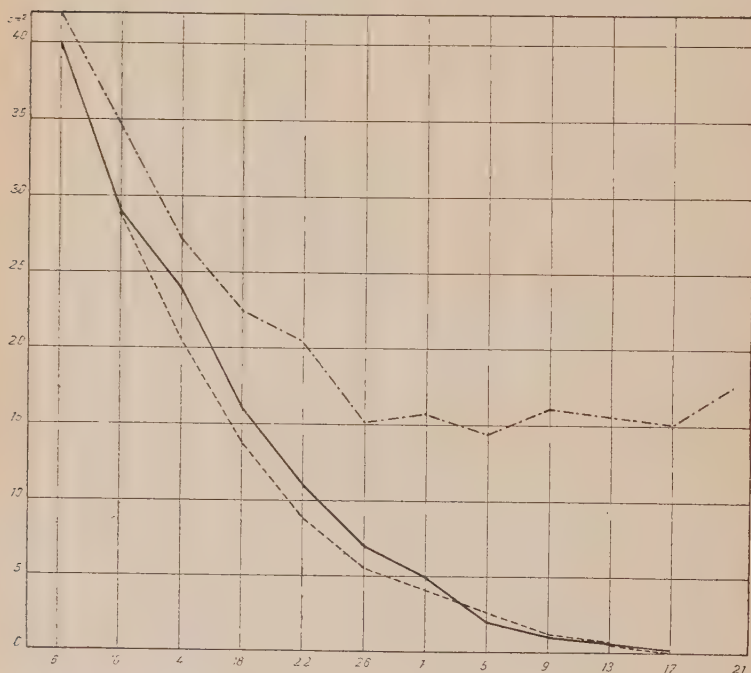
Brûlure de la face externe du bras droit :

Date.	Déc.			Janv.			Févr.	
	4	8	16	24	5	17	5	11
S	152	122	94	72	39	25	0	
S+C.	152					112	111	118

Dans l'observation XVI, blessé n° 361, bien que la plaie ait été couverte de tissu granuleux dès le 6, elle ne s'épidermisa pas du 6 au 14 février, un éclat d'obus resté enclavé dans les tissus la maintenant dans un état d'infection. Pendant ces 8 jours le phénomène de contrac-

tion fut seul à travailler à la réparation de la plaie. Puis, l'éclat ayant été extrait et la plaie désinfectée, l'épithélialisation commença.

OBSERVATION XVI. — Blessé n° 361.



Au bout de quelques jours, les deux processus de contraction et d'épidermisation coexistent presque toujours. Généralement, le phénomène de contraction agit jusqu'à la fermeture complète de la plaie comme le montrent les observations XVII (blessé n° 256) et l'observation IX (blessé n° 289).

Toutefois, il y a des cas où la contraction cesse avant que la cicatrisation soit complète. Il ne faut pas oublier que ce processus dépend de la contraction du tissu granuleux et de l'action opposée des tissus entourant la plaie. La résistance que la peau oppose à la contraction du tissu granuleux est très faible quand il s'agit de plaies étroites, et nous verrons plus tard que, dans ce cas, la vitesse croit brusquement vers la fin de la cicatrisation.

Dans les plaies larges, la plaie se contracte jusqu'à ce que l'élasticité de la peau environnante s'oppose à une plus grande réduction de sa surface. Il est aussi possible que, dans certains cas, le tissu granuleux ne possède pas le pouvoir de se contracter.

Dans l'observation XI (blessé n° 360) et dans l'observation XVIII (blessé n° 263) la contraction cessa avant que la cicatrisation soit terminée.

Dans les observations IX (blessé n° 289) et XIX (blessé n° 269), l'épidermisation fit presque seule les frais de réparation.

La plaie du blessé n° 289 qui avait 5 cm² 6 le 15 décembre est complètement cicatrisée le 29 décembre. Entre ces deux dates la surface de sa cicatrice ne diminue que de 1 cm² 5.

Dans le cas du blessé n° 270 une plaie de 25 cm² se cicatrise, du 17 janvier au 5 février sans que la cicatrice ait diminué de surface, de plus de 1 centimètre carré.

Dans ces deux exemples, la contraction faisant défaut, l'épidermisation se fit plus rapide et compensa l'arrêt de la contraction.

Il semblerait que les processus de contraction et d'épidermisation, bien qu'en une certaine mesure indépendants l'un de l'autre, puissent se remplacer si l'un fait défaut. Toutefois le phénomène de contraction active toujours la cicatrisation, à moins qu'il n'y ait une régression de l'épithélialisation et, d'une façon générale, la contraction joue un plus grand rôle dans la cicatrisation que l'épidermisation.

Dès que la réparation de la plaie est complète, la valeur relative de l'importance de ces deux facteurs, contraction et épithélialisation, peut être évaluée quantitativement en comparant l'aire de la cicatrice et celle de la plaie primitive.

La surface de la cicatrice représente le résultat de l'épidermisation; la différence entre les surfaces de la cicatrice et de la plaie primitive donne la valeur de la contraction.

Les anciennes expériences faites par le Dr Carrel avaient montré que la cicatrice d'une grande plaie est comparativement moins étendue que celle d'une petite plaie. On avait fait deux plaies rectangulaires sur un même chien. L'une avait 66 centimètres de côté et l'autre 26 centimètres. La plaie de 66 centimètres laissa une cicatrice mesurant 22 centimètres de long et celle de 26 centimètres une cicatrice de 13 centimètres. Les côtés de la grande plaie avaient donc diminué des $\frac{2}{3}$ et ceux de la petite plaie étaient réduits de moitié seulement. Ces faits ont été confirmés sur des blessés porteurs de deux plaies situées dans une même région, comme par exemple le

blessé n° 581, observation XIII, dont la plaie de 25 cm² 3 laissa une cicatrice de 10 cm² 7 tandis que la plaie de 10 centimètres laissa une cicatrice de 7 centimètres carrés.

La mensuration de la cicatrice à la fin de la période de réparation montra que la contraction cesse d'agir dès qu'il n'existe plus de tissu granuleux. A partir de ce moment, la cicatrice s'étend progressivement. Il en résulte que la période de contraction est suivie d'une période d'expansion due en partie à ce que les tissus environnants, ne subissant plus l'attraction qu'exerçait sur eux le tissu granuleux en se contractant, tendent à revenir sur eux-mêmes.

L'aire de la cicatrice du blessé n° 354 (courbe de l'observation VII) qui était de 37 cm² le jour de la cicatrisation totale, atteignit 40 cm² cinq jours plus tard.

La cicatrice du blessé n° 269 (obs. XIX) qui était, le jour de la cicatrisation complète de 111 cm² atteint 118 cm six jours plus tard.

L'extension de la cicatrice est bien plus accusée chez les chiens que chez les hommes. A la suite de larges plaies expérimentales faites sur ceux-ci, la cicatrice s'agrandissait progressivement si bien que, finalement, elle devenait aussi grande que l'avait été la plaie à l'origine.

Allure normale de la courbe d'une plaie aseptique. Sa formule algébrique.

La comparaison d'un assez grand nombre de courbes représentant l'évolution de plaies pratiquement aseptiques chez des hommes en bon état de santé, mit en évidence ce fait que toutes ces courbes présentaient une allure analogue, régulière et géométrique, une forme sensiblement constante pour des plaies comparables.

Ainsi qu'il a été dit plus haut la vitesse de cicatrisation dépend principalement de la surface de la plaie. Il semblait évident que l'âge du blessé devait aussi intervenir pour une certaine part dans l'activité de la réparation. On sait en effet que les cultures de tissu conjonctif s'accroissent d'autant plus vite qu'elles sont placées dans le plasma d'un animal plus jeune (1).

Il était dès lors intéressant de chercher à savoir si ces trois grandeurs étaient liées l'une à l'autre par une relation mathématique qui rendrait compte de leurs variations mutuelles, et d'essayer d'étudier le phénomène de la cicatrisation en l'assimilant à un phénomène physico-chimique pour en déduire la loi, traduite par une équation.

(1) CARREL. *Journal of experimental Medicine*, 1913.

Ces faits et cette hypothèse, signalés par le Dr Carrel à M. Lecomte du Nouy amena celui-ci à rechercher une formule algébrique représentant la cicatrisation des plaies.

L'observation et l'étude des courbes déjà établies permirent à celui-ci d'aboutir à une équation qui se trouva, dans la suite, vérifiée pour tous les cas où la marche de la cicatrisation n'était pas entravée par l'infection, par une cause extérieure traumatisante ou par une autre cause pathologique.

Lorsque la courbe d'une plaie qui, jusque là avait évolué normalement, présentait un écart sensible (1 cm^2) avec la courbe calculée, on pouvait affirmer, en l'absence de cause perturbatrice connue, que la plaie s'était infectée.

Cette formule permet naturellement de prédire quelle sera la surface de la plaie au bout d'un nombre quelconque de jours et sert quotidiennement de témoin pour contrôler en quelque sorte la marche de la cicatrisation.

Pratiquement, la formule se scinde en deux équations.

$$(1) \frac{S - S'}{S} = i \cdot t + \sqrt{T}$$

$$(2) S'' \text{ ou } X = S' - [S' \times i(t' + \sqrt{T + \tilde{t}})]$$

où nous appelons :

S la surface totale de la plaie le jour où commence l'observation;

S' la surface de la plaie t jours plus tard, lors de la

seconde observation (en général 4 jours de façon que la quantité cicatrisée $S - S'$ soit assez importante).

t le temps écoulé entre les deux premières observations (en jours).

T l'« âge » de la plaie, compté à partir de la première observation S ; donc, dans la formule (1) $T = t$.

t' le temps qui doit s'écouler entre le jour de la dernière observation S' et le jour pour lequel on veut calculer la surface théorique de la plaie.

i un coefficient constant, caractéristique de chaque individu, et sur l'obtention duquel repose la formule.

Ainsi donc, on voit, par simple examen des deux égalités (1) et (2) que la première tend à établir un certain indice i de cicatrisation que l'on porte ensuite dans la seconde pour calculer la surface de la plaie à une époque quelconque.

On peut ainsi, après deux observations, à 3 ou 4 jours d'intervalle par exemple, la première étant prise au moment où la plaie, bien aseptisée, entre en voie de cicatrisation, calculer la surface qu'elle doit avoir quatre, dix, vingt jours plus tard, par calculs successifs, et le jour où elle doit, normalement, se cicatriser.

Voici quelques exemples de surfaces calculées avec les surfaces observées correspondantes et l'explication des différences : (le tracé des surfaces calculées est représenté en pointillé sur les courbes reproduites).

OBSERVATION VI. — Courbe du blessé n° 221.
Age 27 ans. Plaie de 16 cm² le 17 décembre. Bon état.

Elle mesure 10 cm. 7 le 21 décembre. Indice 0,057.

Date	Déc.		Janv.			
	25	29	2	6	10	12
Surfaces observées.	6,5	4,2	2,2	1	0,3	cic.
Surfaces calculées.	6,5	3,8	2,1	1,1	0,5	cic.

OBSERVATION VII. — Courbe du **blessé n° 354**. Age, 40 ans. Plaie de 6 cm² 2 le 20 janvier. Elle mesure 4 cm² 7 le 22 janvier. Indice 0,07.

Date.	Janv.			Fév.	
	24	26	30	3	5
Surfaces observées.	3,4	2,2	1,3	0,5	cic.
Surfaces calculées.	3,4	2,4	1,2	0,5	cic.

OBSERVATION XX. — **Blessé n° 330**. Plaie de 7 cm² 8 le 23 janvier. Elle mesure 5 cm. 5 le 25 janvier. Indice 0,059.

Date.	Janv.		Fév.			
	27	31	4	8	12	14
Surfaces observées.	5	2,9	2,3	1,4	0,4	cic.
Surfaces calculées.	5	2,9	1,7	0,9	0,4	cic.

On voit qu'entre le 4 et 5 février la plaie s'est écartée de la courbe théorique pour la rejoindre le 13, après avoir été de nouveau aseptisée. Il s'est produit là une accélération de la cicatrisation qui lui a permis de rattraper la courbe, phénomène fréquent dont nous avons parlé précédemment (voir page 15).

OBSERVATION XII. — Courbe du **blessé n° 266**.
Age, 33 ans. Plaie 35 cm² 4 le 25 décembre. Indice 0,031.

Date.	Déc. 29	Janv. 6	10	14	18
Surfaces observées.	27,5	15,4	11,7	8,2	9,2
Surfaces calculées.	25,5	15,6	11,3	8	5,6

Le 14 janvier, la plaie s'infecte de telle manière qu'elle augmente de 1 cm² en 4 jours, au lieu de diminuer. D'un seul bond elle s'est écartée de la courbe théorique et n'a pas eu le temps de la rattraper à cause du peu de jours qui la séparait de la date calculée de sa cicatrisation.

La plaie qui va suivre s'est trouvée dans un cas analogue mais elle a eu le temps (étant beaucoup plus grande) de rejoindre la courbe calculée à la fin.

A 90 jours de distance, la date de la cicatrisation a pu être prédite.

OBSERVATION XVIII. — **Blessé n° 263**, âge 36 ans.
Plaie de 118 cm² 5 le 19 novembre. Le 22 elle mesure 107 cm²; indice 0,0205.

Date	Nov. 28	Déc. 2	6	10	14	18	22	26
Surfaces observées.	89,6	76	62,1	55,2	39,7	32,5	29,1	2,3
Surfaces calculées.	88	74,2	61,8	50	41,6	33,6	26,9	21,3

Date	Déc. 30	Janv. 3	7	11	15	19	23	27
Surfaces observées.	19,8	20	14,8	15	11	10	8,5	6,5
Surfaces calculées.	16,8	13,1	10,1	7,8	5,9	4,5	3,4	2,5

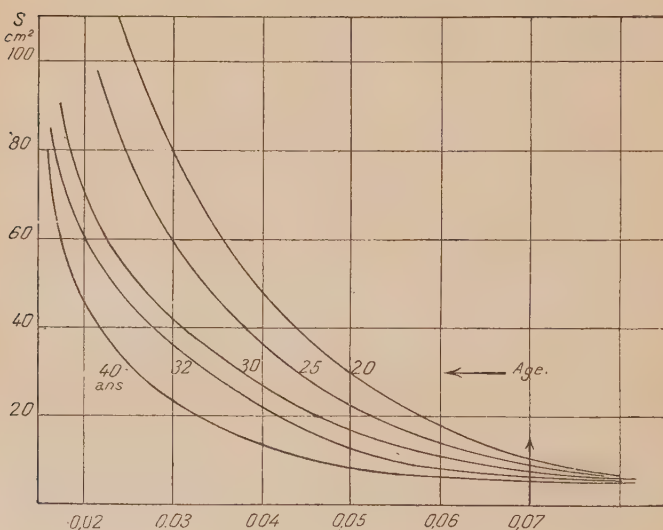
	Janv.		Fév.			
Date	31	4	8	12	16	18
Surfaces observées.	5,2	4,3	2,6	1,7	0,4	
Surfaces calculées.	1,9	1,4	1	0,7	0,5	

Pratiquement, comme on peut s'en rendre compte par les exemples ci-dessus, on admet, conventionnellement, que le 0 de la formule, c'est-à-dire la cicatrisation complète théorique, correspond à la mensuration immédiatement au dessous de $X = 0,4$. Cette convention s'impose par le fait que, si l'on continuait le calcul le 0 vrai serait à l'infini. L'expérience a prouvé que, la plupart du temps, le chiffre calculé 0 cm^2 4 correspond en réalité à une dimension difficilement mesurable de la plaie, rapidement suivie par sa cicatrisation complète.

On suit aisément les fluctuations que subissent les plaies, dès qu'elles sont infectées, et on remarque comme nous l'avons précédemment signalé, la tendance à rattraper toujours le temps perdu pour rejoindre la courbe calculée.

La formule (1) indique la façon d'obtenir l'indice de cicatrisation i (l'auteur désigne ainsi ce nombre i qui se comporte comme une constante dans la formule d'extrapolation (2). L'indice varie entre 0,020 et 0,08. L'expérience ayant prouvé qu'il varie en fonction de l'âge du blessé et de la surface de la plaie, d'autant plus grand que celle-ci est plus petite et que l'homme est plus jeune, M. Lecomte du Nouy a établi un graphique (dont l'observation a fourni les principaux points confirmant la formule établie) et grâce auquel le calcul préalable de l'indice devient inutile. Les seuls éléments

nécessaires pour calculer d'un bout à l'autre la courbe théorique de cicatrisation étant la surface de la plaie (stérile) et l'âge de l'homme. Il est évident que l'indice ainsi obtenu est un indice « moyen » correspondant à une cicatrisation normale chez un individu normal, mais que, suivant l'état général de chaque individu il peut



exister des écarts sensibles entre son propre indice i et l'indice caractéristique des plaies de même dimension sur la moyenne des individus sains du même âge.

Cette formule générale s'est trouvée vérifiée dans tous les cas de plaies stériles, chez des hommes en bon état de santé. Toutefois dans le cas de plaies longues et étroites où l'on constate, à la fin de la cicatrisation, une accélération extrêmement rapide, la formule exige une

correction, introduite par M. Lecomte du Nouy qui rend compte du phénomène.

En somme, on peut dire en traduisant la formule en langage clair que, dans des conditions définies d'asepsie et de pansement : **la surface cicatrisée en un jour est directement proportionnelle aux dimensions de la plaie, à la racine carrée de son âge, et au rapport entre la vitesse de cicatrisation observée et la racine carrée de l'âge correspondant à l'observation.**

Ce dernier rapport de la vitesse exprimée en fonction de la surface totale, à la racine carrée de l'âge de la plaie, est représenté par l'indice de cicatrisation i qui entre comme constante caractéristique de chaque plaie exprimant en quelque sorte l'activité de la cicatrisation.

Pour rendre un compte exact de ce qui se passe réellement, i devrait augmenter de façon inversement proportionnelle à la surface (ce qui est conforme à la for-

mule $\frac{(S - S')}{S}$ et l'élément T (âge de la plaie), inactif

par lui-même, devrait être supprimé partout. Or, pratiquement, on laisse le coefficient i constant et on maintient arbitrairement l'élément T dans la formule.

L'âge, « le temps » ; s'il n'influe pas sur la vitesse de cicatrisation est un témoin qui en mesure les progrès. L'âge est un des facteurs de la dimension de la plaie qui, elle, joue un rôle primordial dans la vitesse de cicatrisation. Par conséquent un nombre qui représente l'âge, élément connu, représente également, dans une

certaine mesure, la dimension de la plaie, élément inconnu.

De même que i , T augmente de façon inversement proportionnelle à la surface de la plaie.

En laissant i constant et en maintenant T dans la formule on emploie un artifice permettant de partir d'un point de départ réel pour traduire la marche de la cicatrisation. Cet artifice s'impose puisque le seul facteur dont nous disposons pour calculer la courbe entière de la plaie, une fois les deux premières observations terminées, est le temps.

L'intérêt pratique que l'on peut tirer de la recherche de la courbe est considérable. Non seulement elle permet de prévoir avec une grande approximation l'époque à laquelle la plaie doit normalement se cicatriser si elle est maintenue dans des conditions d'asepsie parfaite, mais encore elle indique, si la courbe observée s'écarte de la courbe normale et si l'état bactériologique de la plaie ne peut être incriminé, qu'il existe une autre cause retardatrice, mode de pansement ou état général du blessé.

CONCLUSIONS

1° Il est possible de mesurer l'aire d'une plaie dont la forme est irrégulière et de connaître en centimètres carrés la surface dont elle diminue chaque jour.

2° La vitesse de cicatrisation d'une plaie est plus grande au début qu'à la fin de la période de réparation. Elle dépend de l'étendue de la plaie. Il y a un rapport constant entre la surface d'une plaie et la vitesse de cicatrisation. La vitesse de cicatrisation est d'autant plus rapide que la plaie est plus grande et que le blessé est plus jeune.

Deux plaies de dimensions différentes, sur un même blessé, ont tendance à s'égaliser.

3° La vitesse de cicatrisation diminue en même temps que la surface de la plaie, mais moins rapidement qu'elle.

4° Les plaies se cicatrisent par contraction et par épidermisation. Ces deux facteurs se balancent pour travailler à la cicatrisation.

Dès qu'une plaie est totalement cicatrisée, sa cicatrice a tendance à s'étendre.

5° La courbe représentant la diminution de surface d'une plaie aseptique en cours de cicatrisation est régulière et de forme géométrique.

6° Cette courbe peut être calculée à l'avance à l'aide d'une formule dans laquelle intervient un coefficient caractéristique dépendant de l'âge de l'homme et de la surface de la plaie.

Vu : le Président,
CHAUFFARD

Vu : pour le Doyen,
L'assesseur
POUCHET

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD